



en neurotransmetteurs et leur disponibilité à l'arrimage ? De quelle manière, le domaine V0 pourrait-il influencer la neurotransmission ? Classiquement, l'influx calcique dans une terminaison synaptique aboutit à la fusion complète des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique (*full fusion*) et la libération de tout leur contenu. Le pore de fusion peut toutefois s'ouvrir et se fermer sans se dilater. Ceci permet la libération des transmetteurs par *kiss-and-run*, un processus *a minima* [21] qui évite l'incorporation des protéines vésiculaires dans la membrane plasmique. À l'heure actuelle, nous ne savons pas si une différence moléculaire dans l'organisation du pore de fusion est à l'origine de la distinction entre *full fusion* et *kiss-and-run* (Figure 3). Il est cependant tentant de spéculer que le V0 pourrait être impliqué dans l'exocytose par *kiss-and-run*. Nos travaux ouvrent la voie à de nouvelles investigations afin de déterminer si l'implication du V0 dans la neurotransmission contrôlée par les SNARE dévoile une différence architecturale du pore de fusion qui pourrait rendre compte de la différence entre *full fusion* et *kiss-and-run* [22]. ♦

SNARE, V-ATPase and neurotransmission

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Jahn R. Recycling of synaptic vesicle membrane within nerve terminals. *Brain Res Bull* 1999 ; 50 : 313-4.
- Chen YA, Scales SJ, Duvvuri V, et al. Calcium regulation of exocytosis in PC12 cells. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 26680-7.
- Jackson MB, Chapman ER. Fusion pores and fusion machines in Ca^{2+} -triggered exocytosis. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2006 ; 35 : 135-60.
- Sollner T, Bennett MK, Whiteheart SW, Scheller RH, Rothman JE. A protein assembly-disassembly pathway *in vitro* that may correspond to sequential steps of synaptic vesicle docking, activation, and fusion. *Cell* 1993 ; 75 : 409-18.
- Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, Brunger AT. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Angstrom resolution. *Nature* 1998 ; 395 : 347-53.
- Weber T, Zemelman BV, McNew JA, et al. SNAREpins: minimal machinery for membrane fusion. *Cell* 1998 ; 92 : 759-72.
- Xu J, Mashimo T, Sudhof TC. Synaptotagmin-1, -2, and -9: Ca^{2+} sensors for fast release that specify distinct presynaptic properties in subsets of neurons. *Neuron* 2007 ; 54 : 567-81.
- Yoshihara M, Littleton JT. Synaptotagmin I functions as a calcium sensor to synchronize neurotransmitter release. *Neuron* 2002 ; 36 : 897-908.
- Nishiki T, Augustine GJ. Dual roles of the C2B domain of synaptotagmin I in synchronizing Ca^{2+} -dependent neurotransmitter release. *J Neurosci* 2004 ; 4 : 8542-50.
- Stevens TH, Forgiac M. Structure, function and regulation of the vacuolar H^{+} -ATPase. *Annual Rev Cell Dev Biol* 1997 ; 13 : 779-808.
- Israel M, Morel N, Lesbats B, Birman S, Manaranche R. Purification of a presynaptic membrane protein that mediates a calcium-dependent translocation of acetylcholine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 9226-30.
- Peters C, Bayer MJ, Buhler S, Andersen JS, Mann M, Mayer A. Trans-complex formation by proteolipid channels in the terminal phase of membrane fusion. *Nature* 2001 ; 409 : 581-8.
- Hiesinger PR, Fayyazuddin A, Mehta SQ, et al. The v-ATPase V(0) subunit $\alpha 1$ is required for a late step in synaptic vesicle exocytosis in *Drosophila*. *Cell* 2005 ; 121 : 607-20.
- Liegeois S, Benedetto A, Garnier JM, et al. The V0-ATPase mediates apical secretion of exosomes containing Hedgehog-related proteins in *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Biol* 2006 ; 173 : 949-61.
- Sun-Wada GH, Toyomura T, Murata Y, et al. The $\alpha 3$ isoform of V-ATPase regulates insulin secretion from pancreatic beta-cells. *J Cell Science* 2006 ; 119 : 4531-40.
- Peri F, Nusslein-Volhard C. Live imaging of neuronal degradation by microglia reveals a role for v0-ATPase $\alpha 1$ in phagosomal fusion *in vivo*. *Cell* 2008 ; 133 : 916-27.
- Galli T, McPherson PS, De Camilli P. The V0 sector of the V-ATPase, synaptobrevin, and synaptophysin are associated on synaptic vesicles in a Triton X-100-resistant, freeze-thawing sensitive, complex. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 2193-8.
- Siebert A, Lottspeich F, Nelson N, Betz H. Purification of the synaptic vesicle-binding protein synphilin. Identification as 39-kDa subunit of the vacuolar H^{+} -ATPase. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 28329-34.
- Quetglas S, Leveque C, Miquelis R, Sato K, Seagar M. Ca^{2+} -dependent regulation of synaptic SNARE complex assembly via a calmodulin- and phospholipid-binding domain of synaptobrevin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 9695-700.
- Morel N, Dedieu J-C, Philippe J-M. Specific sorting of the $\alpha 1$ isoform of the V- H^{+} ATPase a subunit to nerve terminals where it associates with both synaptic vesicles and the presynaptic plasma membrane. *J Cell Science* 2003 ; 116 : 4751-62.
- Harata NC, Aravanis AM, Tsien RW. Kiss-and-run and full-collapse fusion as modes of exo-endocytosis in neurosecretion. *J Neurochem* 2006 ; 97 : 1546-70.
- Di Giovanni J, Boudkazi S, Mochida S, et al. V-ATPase membrane sector associates with synaptobrevin to modulate neurotransmitter release. *Neuron* 2010 ; 67 : 268-79.
- Tareste D. Énergie libérée par la machinerie de fusion SNAREpin. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 142-3.

NOUVELLE

Les microARN, une nouvelle voie de signalisation cellulaire empruntée par le resvératrol

Norbert Latruffe

Université de Bourgogne, Inserm UMR 866,
6, boulevard Gabriel,
21000 Dijon, France.
latruffe@u-bourgogne.fr

> Les microARN (miARN), découverts en 1993 dans le laboratoire de V. Ambros [1], ont d'abord été identifiés comme régulateurs du développement chez *Caenorhabditis elegans*. Les recherches récentes confirment que ces petits ARN non

codants simple brin sont des éléments de signalisation cellulaire fondamentaux dans la régulation de processus tels que le développement, la différenciation ou la prolifération cellulaires. Ces ARN de 22 nucléotides en moyenne s'apparient de

façon spécifique à des ARN messagers cibles entraînant le blocage de leur traduction (en cas de complémentarité parfaite) ou la dégradation des transcrits (s'il existe un ou quelques mésappariement[s]). Ils pourraient aussi agir au niveau transcriptionnel pour

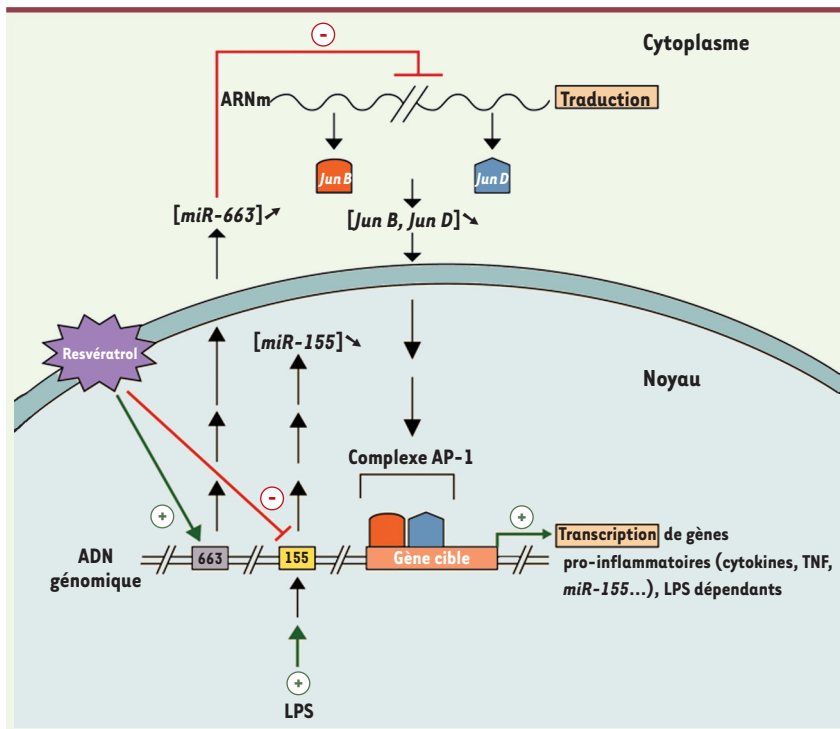


Figure 1. Le resvératrol module l'expression de micro-ARN. Dans la lignée de monocytes humains THP-1, le resvératrol diminue le niveau de miR-155 via la surexpression de miR-663. miR-663 cible les protéines JunB et JunD [5] et module ainsi l'expression du complexe de transcription pro-inflammatoire AP-1. LPS : lipopolysaccharide bactérien ; 155 : gène codant le miARN 155 non traductible ; 663 : gène codant le miARN 663 non traductible ; Jun B, Jun D : protéines constituant le complexe AP-1, stimulateur de la transcription de gènes pro-inflammatoires ; gène cible : gène pro-inflammatoire.

certaines gènes. La mutation de gènes codant certains miARN entraîne des processus oncogéniques [2]. Cependant, les connaissances de la régulation des gènes codant ces miARN sont encore limitées.

Propriétés anti-inflammatoires et antitumorales du resvératrol

Notre équipe étudie les propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses du resvératrol, un phytophénol bien connu comme microconstituant alimentaire d'origine végétale (raisin, vin rouge, graines d'arachide, myrtille, etc.) et dont on connaît les propriétés protectrices vis-à-vis de pathologies majeures telles que l'athérosclérose, le cancer, les neurodégénérescences, ou encore l'inflammation. Selon le type de maladie, le resvératrol agirait principalement et respectivement en tant qu'anti-oxydant, inhibiteur de cyclines (associé ou non à un processus d'apoptose), activateur de sirtuines [3] ou encore inhibiteur de cyclo-oxygénases [4]. La signalisation induite par le resvératrol peut impliquer différents récepteurs, dont des intégrines, des récepteurs activateurs des MAP (*mitogen-activated protein*) kinases, les récepteurs

de mort, les facteurs de transcription NFκB et NFR2 (*NFE2 related factor 2*), etc. La possible implication des miARN dans les mécanismes protecteurs exercés par le resvératrol n'avait pas été explorée.

Effets du resvératrol sur l'expression de mi ARN impliqués dans la tumorigénèse

Dans deux articles récents, nous venons de montrer, en collaboration avec le laboratoire de C. Croce (Columbus, Ohio, États-Unis), que le resvératrol module l'expression de miARN impliqués dans la tumorigénèse. Le premier travail montre que dans la lignée cellulaire THP-1 dérivée de monocytes sanguins humains, le resvératrol augmente l'expression du miARN 663 (miR-663) [5]. Ce dernier cible les transcrits de *JunB* et *Jun D*, et donc par voie de conséquence diminue l'activité du facteur de transcription AP-1 (*activating protein -1*), complexe constitué de Jun B et Jun D. En accord avec les propriétés anti-inflammatoires du resvératrol [6], la surexpression de miR-663 diminue l'expression de gènes impliqués dans la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que cyto-

kines, prostaglandines, espèces réactives de l'oxygène, etc. De plus, le resvératrol diminue le niveau d'expression d'un miARN pro-oncogénique et pro-inflammatoire, le miR-155. Ce microARN est par ailleurs activé par le LPS (lipopolysaccharide de paroi bactérienne, un puissant agent pro-inflammatoire) [7]. Cette régulation négative de miR-155 est la conséquence de la surexpression de miR-663 comme le montre la transfection des cellules THP-1 avec le miR-663 qui entraîne la baisse du niveau de miR-155. Aucune diminution d'expression de miR-155 n'est obtenue avec un miR-663 muté (Figure 1). Cette diminution simultanée de l'activité d'AP-1 et du niveau de miR-155 pourrait se révéler intéressante pour une possible application thérapeutique du resvératrol comme agent anti-inflammatoire et anticancéreux.

La deuxième étude [8] a démontré, dans une lignée de cellules tumorales colorectales humaines (SW480), que le resvératrol entraîne aussi, de manière dépendante ou non de la surexpression de miR-663, la diminution du transcrit du gène codant le TGFβ1 (*transforming growth factor β1*). Par ailleurs, le criblage du profil de miARN à l'aide de puces montre que d'autres miARN oncogéniques sont réprimés : par exemple ceux qui ciblent les transcrits des gènes *DICER1* (la RNase III impliquée dans la maturation des miARN), *PDCD4* (*programmed cell death protein 4*) et *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*), des effecteurs-clés de la voie de signalisation du TGFβ. Le TGFβ, lorsqu'il se fixe sur ses récepteurs, induit une des voies de signalisation cellulaires fréquemment altérées dans les

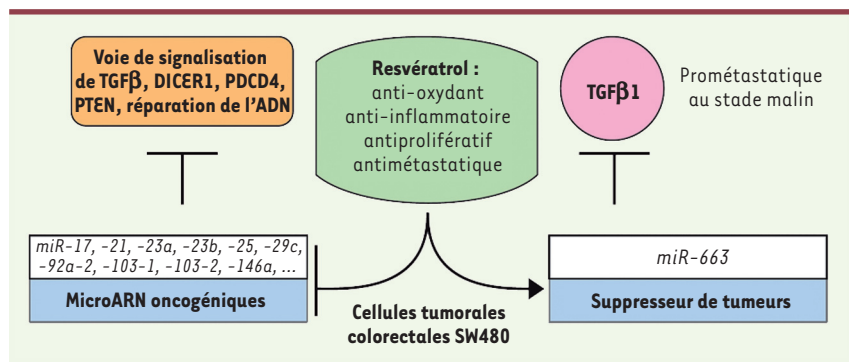


Figure 2. Effet du resvératrol dans les cellules de la lignée tumorale humaine SW48. Le resvératrol module le niveau de microARN en ciblant des gènes codant des suppresseurs de tumeur et des effecteurs de la signalisation de TGFβ1 [9].

cancers [9]. L'expression du TGFβ est élevée dans les cancers colorectaux métastatiques et est corrélée avec le grade de la tumeur. Comme le montre la Figure 2, le TGFβ1 a un double effet en fonction du grade de la tumeur : suppresseur de tumeur au stade pré-tumoral et promoteur de métastases à un stade avancé malin. Puisque le resvératrol entraîne une modification de la population cellulaire de miARN de type oncogènes ou suppresseurs de tumeurs, une voie de recherche intéressante pourrait exploiter ces données sur un plan thérapeutique, en fonction du grade de la tumeur. ♦

Resveratrol acts by modulating miRNAs

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993 ; 75 : 843-66.
2. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 2999-3004.
3. Parker JA, Arango M, Abderrahmane S, et al. Neuroprotection par l'activation des sirtuines dans des modèles simplifiés de chorée de Huntington. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 556-7.
4. Delmas D, Lançon A, Colin D, et al. Resveratrol as chemopreventive agent : new concepts to put forward the molecule to fight cancer. *Curr Drug Targets* 2006 ; 7 : 423-42.
5. Tili E, Michaille JJ, Adair B, et al. Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD. *Carcinogenesis* 2010 ; 31 : 1561-6.
6. Udenigwe CC, Ramprasath VR, Aluko RE, Jones PJ. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. *Nutr Rev* 2008 ; 66 : 445-54.
7. Ruggiero T, Trabucchi M, De Santa F, et al. LPS induces KH-type splicing regulatory protein-dependent processing of microRNA-155 precursors in macrophages. *Faseb J* 2009 ; 23 : 2898-908.
8. Tili E, Michaille JJ, Alder H, et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGF beta signaling pathway in SW480 cells. *Biochem Pharmacol* 2010 ; 80 : 2057-65.
9. Akhurst RJ. TGF beta signaling in health and disease. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 790-2.

NOUVELLE

Rôle de la molécule CD81 dans le fonctionnement des lymphocytes B chez l'homme

Julie Smet, Menno van Zelm, Liliane Schandené, Brigitte Adams, Mirjam van der Burg, Françoise Mascart

J. Smet, L. Schandené, F. Mascart : Immunobiology clinic and laboratory of vaccinology and mucosal immunity, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium,

808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

M.C. van Zelm, M. van der Burg : Department of immunology, Erasmus MC, University medical center, Rotterdam, Pays-Bas.

B. Adams : Department of nephrology, Huderf, Université libre de Bruxelles, Belgique.

fmascart@erasme.ulb.ac.be

jsmet@ulb.ac.be

Les hypogammaglobulinémies

Les hypogammaglobulinémies, définies comme un abaissement de la concentration sérique des immunoglobulines, constituent le groupe le plus important de déficits immunitaires primaires. Les patients présentent des infections sino-pulmonaires récurrentes ou chroniques

ainsi que des infections gastro-intestinales. Les symptômes apparaissent généralement entre le 6^e et le 9^e mois de vie, lorsque le taux des anticorps maternels qui ont passé la barrière placentaire diminue. Seuls quelques déficits génétiques sous-jacents ont été identifiés. Il s'agit de déficits intrinsèques aux